

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 327**

51 Int. Cl.:

C08B 15/04 (2006.01)

A61L 15/28 (2006.01)

D06M 11/30 (2006.01)

D06M 13/477 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2013 PCT/FR2013/051255**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13182798**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2013 E 13730029 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2855534**

54 Título: **Material a base de celulosa oxidada, procedimiento para su obtención y su uso como gasa**

30 Prioridad:

04.06.2012 FR 1255182

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.12.2016

73 Titular/es:

**SYMATESE (100.0%)
Z.I. Les Troques
69630 Chaponost, FR**

72 Inventor/es:

**DAO, VITHUY;
MICHELOT, ROBERT;
HERBAGE, BENJAMIN;
FUCHEZ, FABIEN y
PEROUSE, ERIC**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 594 327 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Material a base de celulosa oxidada, procedimiento para su obtención y su uso como gasa

5 Campo de la invención

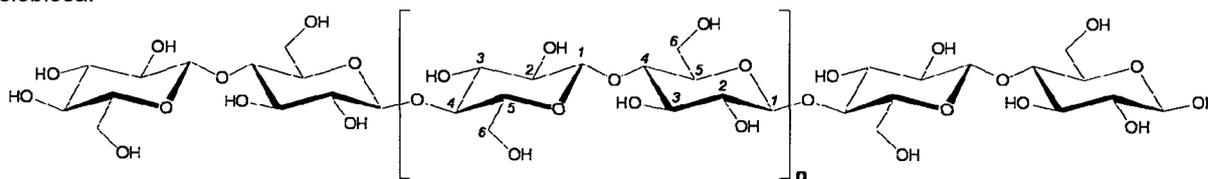
La presente invención propone un novedoso material sólido a base de polímero que contiene unidades de celobiosa que están al menos parcialmente oxidadas, de posible uso en el campo médico, especialmente como gasa.

10 Un material de ese tipo, opcionalmente una tela, se puede obtener sometiendo un material sólido de base polimérica que contiene unidades de celobiosa a un procedimiento en al menos dos etapas: una puesta en contacto con una mezcla oxidante que comprende un hipohalito, un halito, y una sal de oxoamonio o un precursor de dicha sal; la puesta en contacto del material así tratado con una solución de ácido peryódico o de una de sus sales; después opcionalmente la puesta en contacto del material así tratado con un halito.

15 Estado de la técnica

Las gasas hemostáticas quirúrgicas, o gasas, deben ser hemostáticas, reabsorbibles y fácilmente manipulables por los cirujanos. Estas propiedades se pueden obtener gracias a telas de celulosa oxidada.

20 Como recordatorio, la celulosa es un homopolímero que pertenece a la clase de polisacáridos. Está formada por una cadena lineal de moléculas de glucosa o de unidades de anhidroglucosa (D-anhidroglucopiranosas), unidas entre sí por enlaces glucosídicos p-1,4. La celulosa también se puede definir como una concatenación de unidades de celobiosa:



25 Celobiosa

Actualmente, se obtienen gasas de este tipo sometiendo la tela de tipo celulosa a la acción de NO_2 en presencia de disolventes, como se describe, por ejemplo, en el documento EP 0 492 990. Así, el producto de referencia, actualmente comercializado con el nombre Surgicel®, se obtiene mediante un procedimiento de ese tipo.

Sin embargo, dicha tecnología requiere materias primas costosas, peligrosas y difíciles de reciclar, así como una instalación compleja. Este es el motivo por el que se ha intentado desarrollar otras vías para obtener las gasas.

35 El documento WO 2009/016325 describe un procedimiento de oxidación alternativo de la celulosa en un tejido mediante un sistema catalítico oxidante que comprende 1-oxo-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-óxido (TEMPO), NaBr y NaClO. Esta reacción se desarrolla a baja temperatura y a un pH básico que se debe controlar estrictamente durante la reacción.

40 En paralelo, se sabe por ejemplo de documento EP 2 216 345, que la oxidación de la celulosa mediante un sistema oxidante que comprende TEMPO, NaClO y NaClO₂ da lugar a una celulosa parcialmente oxidada selectivamente en el alcohol primario C₆, que tiene un grado de polimerización elevado, buena resistencia mecánica y buena estabilidad a la luz.

45 Por otra parte, Singh *et al.* describen un procedimiento de oxidación de la celulosa, que se basa en el uso de peryodato de sodio. La celulosa así tratada, que tiene funciones aldehído y una apertura de ciclo, muestra una resorción *in vivo* lenta. Estas funciones aldehído pueden usarse para inmovilizar especialmente las enzimas de interés.

50 Sigue existiendo una necesidad evidente de desarrollar novedosas gasas de celulosa oxidada. Las propiedades buscadas para este tipo de gasas son, especialmente:

- propiedades hemostáticas satisfactorias;
- una resorción controlable, ventajosamente de aproximadamente 2 semanas después de su implante en un organismo;
- una buena estabilidad mecánica;
- la posibilidad de obtenerse mediante un procedimiento barato y que se pueda escalar fácilmente a la fabricación industrial.

60

Exposición de la invención

La presente invención propone un material novedoso sólido basado en celulosa oxidada, que se puede utilizar como gasa y que se puede obtener mediante un procedimiento original.

5 Así, y de acuerdo con un primer aspecto, la presente invención propone un material sólido a base de un polímero que contiene unidades de celobiosa, en el que:

- 10 - al menos una parte de las unidades de celobiosa tiene al menos una de dos funciones alcohol primario, en el carbono C₆, oxidado en la función ácido carboxílico; y
- al menos una parte de las unidades de celobiosa tiene al menos uno de los ciclos, abierto entre los carbonos C₂ y C₃.

15 En el marco de la presente invención, se entiende por "material sólido" tanto fibras o microfibrillas, como conjuntos de fibras o fibras unidas, en forma de un hilo, o en forma de un tejido formado por hilos, por ejemplo, tejidos o tricotados, o como tejido no tejido, o en forma de una capa de fibras que forman una matriz orientada, o incluso en forma de espuma o de polvo.

20 En el marco de la presente invención, se entiende por "hijo", un conjunto lineal de fibras (o microfilamentos) unidos entre sí de forma solidaria. Un hilo de celulosa se debe distinguir, por tanto, de una fibra de celulosa, que designa un objeto individual y no un conjunto de objetos solidarios. De acuerdo con una realización particular, el material sólido no corresponde a fibras individualizadas. De forma típica, el hilo se obtiene por hilado de fibras del mismo tipo, pero también puede obtenerse por hilado de fibras diferentes, como por ejemplo fibras de celulosa combinadas con fibras sintéticas.

25 En una realización preferida, los hilos se convierten en tejido por tricotado. Se pueden prever diferentes tipos de mallas, especialmente de jersey (tricotado de forma clásica con un hilo de 220 dtex con 42 filamentos) o de ganchillo (tricotado ventajosamente con hilo 110 dtex con 40 filamentos).

30 De forma preferida, el material sólido es una tela.) En el marco de la invención, por "tela" se entiende un conjunto de hilos o fibras, ventajosamente solidarizadas entre sí, que forman una entidad sólida e insoluble. De esta forma, y de manera adecuada, la tela puede estar tejida, ventajosamente obtenida por tejido o tricotado del hilo, o bien una tela no tejida obtenida por combinación de fibras.

35 El polímero que constituye fibras del material de acuerdo con la invención incluye unidades de celobiosa. Por ejemplo, puede tratarse de celulosa natural o celulosa modificada. En el caso de la celulosa modificada, se trata ventajosamente de viscosa, que corresponde a celulosa regenerada.

40 Las fibras realizadas de acuerdo con la invención se obtienen por ejemplo a partir de celulosa natural, es decir, fibras directamente obtenidas de una planta, tanto recogidas del vegetal, o bien obtenidas por tratamiento mecánico de la planta, como trituración, prensado, compactación y/o separación. Las fibras de celulosa son también fibras de celulosa modificada, es decir, de celulosa natural o de celulosa natural solubilizada, que ha reaccionado con un compuesto químico.

45 El término "fibras de celulosa" también incluye, en el sentido de la presente invención, las fibras de celulosa regeneradas, es decir, las fibras de celulosa natural, opcionalmente modificadas, disueltas en un disolvente, y después reformadas en forma de fibras.

50 Los ejemplos de fibras de celulosa natural de origen vegetal son algodón, cáñamo, yute o pulpa de madera. Estas fibras de celulosa también pueden ser de origen bacteriano.

Las fibras de celulosa artificial se obtienen mediante un procedimiento de tratamiento de la celulosa natural.

55 La expresión "a base de un polímero que contiene unidades de celobiosa" significa que dicho polímero constituye el ingrediente mayoritario del material, o incluso el único. Sin embargo, no se excluye que el material comprenda otros componentes, por ejemplo, al menos otro polímero que no contiene unidades de celobiosa, tales como polímeros constituidos por fibras sintéticas. En una realización particular, otros polímeros que contienen opcionalmente unidades de anhidroglucoso pueden estar asociados, como alginato, ácido hialurónico, el almidón u otros glucosaminoglicanos.

60 Por "polímero que contiene unidades de celobiosa" se entiende un polímero que comprende al menos dos unidades de celobiosa en su cadena y, en un caso extremo, que está compuesto únicamente por unidades de celobiosa, tales como celulosa.

65 De acuerdo con la invención, dicho polímero está modificado, al menos parcialmente, en las unidades de celobiosa.

De acuerdo con una primera característica preferida del polímero, al menos una parte de las unidades de celobiosa tiene al menos una de dos funciones alcohol primario, en el carbono C₆, oxidado en la función ácido carboxílico. En otras palabras, la función del carbono C₆ es bien una función alcohol o bien una función de ácido carboxílico. La presencia de una función aldehído en el C₆ queda por tanto ventajosamente excluida.

- 5 En la unidad de celobiosa del polímero, se pueden presentar varios casos de ejemplo:
- las dos unidades de anhidroglucosa que forma la unidad de celobiosa tienen una función alcohol primario (no modificada) en C₆;
 - 10 - las dos unidades de anhidroglucosa que forma la unidad de celobiosa tienen una función ácido carboxílico en C₆;
 - donde una de las dos unidades de anhidroglucosa que forman la unidad de celobiosa tiene una función ácido carboxílico en C₆; mientras que la otra tiene una función alcohol en C₆.

15 De acuerdo con una segunda característica preferida del polímero, al menos una parte de las unidades de celobiosa tiene al menos uno de los dos ciclos abiertos entre los carbonos C₂ y C₃. En otras palabras, los carbonos C₂ y C₃ pueden estar no modificados, es decir, que forman un ciclo y tienen una función alcohol. Así, la presencia de una función cetona en el C₂ y/o C₃, queda por tanto ventajosamente excluida. Alternativamente, el ciclo entre los carbonos C₂ y C₃ puede estar abierto. En este caso de ejemplo, y de forma ventajosa, los carbonos C₂ y/o C₃ pueden tener funciones aldehído y/o ácido carboxílico, opcionalmente funcionalizados. Las funciones acetal y semiacetal, resultado de la reacción de los grupos alcohol con los grupos aldehído, también pueden estar presentes.

20 De nuevo, en la unidad de celobiosa del polímero, se pueden presentar varios casos de ejemplo:

- 25 - las dos unidades de anhidroglucosa tienen carbonos C₂ y C₃ incluidos en el ciclo y contienen una función alcohol (no modificada);
- presentando las dos unidades de anhidroglucosa un ciclo abierto entre los carbonos C₂ y C₃, incluyendo ventajosamente funciones aldehído y/o ácido carboxílico, opcionalmente funcionalizados;
- 30 - donde una de las dos unidades de anhidroglucosa que forman la unidad de celobiosa tiene un ciclo abierto entre los carbonos C₂ y C₃; incluyendo ventajosamente funciones aldehído y/o ácido carboxílico, opcionalmente funcionalizados; siendo la otra una unidad anhidroglucosa no modificada, es decir, que los carbonos C₂ y C₃ están implicados en el ciclo y tienen una función alcohol.

35 De acuerdo con la invención, las dos características deben encontrarse en el polímero, en al menos una unidad celobiosa u opcionalmente en al menos dos unidades celobiosa diferentes, teniendo cada uno las dos características anteriormente descritas.

Si el polímero contiene unidades celobiosa es celulosa o viscosa, el polímero que constituye el material de acuerdo con la invención es, por tanto, un derivado de celulosa o viscosa, más precisamente un derivado oxidado.

40 De acuerdo con una realización preferida, y como se detalla a continuación, la primera característica puede transmitirse al material sometiendo a la acción de una mezcla oxidante que comprende un hipohalito, un halito y una sal de oxoamonio o un precursor de dicha sal. Sin embargo, cualquier método de conversión del grupo alcohol primario que tiene el carbono C₆ exclusivamente en el grupo ácido carboxílico constituye una alternativa posible al uso de la mezcla oxidante anteriormente descrita. Así, se pueden aplicar otros procedimientos que permiten la oxidación selectiva del carbono C₆ de una unidad de anhidroglucosa que se pueden aplicar, especialmente mediante iones nitrosonio (especialmente TEMPO y sus derivados), con o sin catálisis por elementos de transición, con o sin NaBr, con o sin enzima oxidante, con o sin agente complejante, como se describe, por ejemplo, en el documento US 6.716.976.

50 Así, y en este estado, al menos una parte, opcionalmente todas las unidades anhidroglucosa del polímero se convierten a unidades de glucourónico. El polímero presentado corresponde por tanto a un poli(ácido glucourónico).

55 Sin querer quedar vinculado a teoría alguna, esta primera etapa que permitiría controlar la acidez del tejido, propiedad importante para la homeostasia. Sin embargo, al finalizar esta etapa, el material obtenido es poco resorbible, propiedad mejorada gracias a la aplicación de la segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención:

60 De acuerdo con una realización preferida, y como se describe a continuación, la apertura del ciclo entre los carbonos C₂ y C₃ se obtiene sometiendo el material a la acción de una solución de ácido peryódico o una de sus sales. Adicionalmente, cualquier procedimiento alternativo que permita la apertura del ciclo entre los carbonos C₂ y C₃ y la oxidación de las funciones alcohol que tienen los alcoholes.

65 De forma conocida, el tratamiento mediante el peryodato conlleva, además de la apertura del ciclo entre los carbonos C₂ y C₃, la oxidación de las funciones alcohol de los carbonos a funciones aldehído. Estas funciones pueden servir para el injerto de moléculas de interés, tales como enzimas, que también permiten funcionalizar el material.

Además, estas funciones aldehído se pueden convertir a funciones ácido carboxílico. Estas funciones ácido carboxílico también pueden estar funcionalizadas, para generar por ejemplo funciones éster o amida.

5 Así, el material de acuerdo con la invención tiene gran cantidad de funciones ácido carboxílico que pueden estar incluidas en

- el carbono en C₆;
- el carbono en C₆ y el carbono en C₂;
- el carbono en C₆ y el carbono en C₃;
- 10 - el carbono en C₆, el carbono en C₂ y el carbono en C₃.

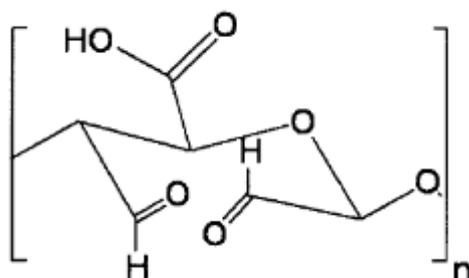
Se debe indicar que, en el marco de la invención, las funciones ácido carboxílico pueden estar en forma protonada o en forma de ion carboxilato, por ejemplo complejada con calcio.

15 De manera ventajosa, el grado o la tasa de oxidación global del materia de acuerdo con la invención, que corresponde a la conversión de las funciones alcohol y/o aldehído en funciones ácido carboxílico, es superior al 10 %, ventajosamente superior al 12 %, es decir, superior al 15 %.

20 Como recordatorio, el grado o la tasa de oxidación se define como la masa de los grupos ácido carboxílico contenidos en 100 g del material. La medida de la oxidación del polímero, especialmente de celulosa, se puede evaluar, por ejemplo, mediante valoración volumétrica, de acuerdo con el protocolo descrito por Sobue y Okubo usando la metodología descrita en la farmacopea estadounidense, mediante resonancia magnética nuclear (RMN) (Kumar *et al.*), o incluso mediante espectrometría de infrarrojo (Fujisawa *et al.*).

25 Como recordatorio y de acuerdo con la invención, el polímero debe presentar las dos características anteriormente citadas. En la práctica, la cadena polimérica puede presentar:

- las unidades celobiosa que tienen solamente una o dos funciones alcohol primario, incluidas en el carbono C₆, oxidadas a ácido carboxílico. El posible carbono C₆ no tiene ninguna función ácido carboxílico tiene una función alcohol primario. Por otra parte, las unidades celobiosa siguen sin modificarse en los carbonos C₂ y C₃, es decir, que estos están implicados en el ciclo y tienen una función alcohol;
- unidades de celobiosa que tienen al menos uno de los dos ciclos abiertos entre los carbonos C₂ y C₃. El ciclo opcional no abierto entre C₂ y C₃ tiene funciones alcohol en los carbonos C₂ y C₃. Por otra parte, las unidades celobiosa siguen sin modificarse en el carbono C₅, es decir, que tiene una función alcohol primario;
- unidades celobiosa que tienen a la vez al menos una de las dos funciones alcohol primario en el carbono C₆, incluso ambos, oxidado a una función ácido carboxílico y al menos uno de los ciclos abiertos entre los carbonos C₂ y C₃, incluso ambos, como se ilustra en el esquema siguiente por una unidad de anhidroglucosa de celobiosa en la que los carbonos C₂ y C₃ tienen funciones aldehído:



45 En el marco de la presente invención, se ha demostrado que un material sólido, especialmente en forma de material textil y que tiene las características estructurales anteriormente citadas, que se puede utilizar como gasa médica, que puede tener las propiedades esperadas de estabilidad mecánica, resistencia al envejecimiento, propiedades hemostáticas y características resorbibles.

50 En el marco de la invención, por "estabilidad mecánica" se entiende el hecho de que el material se puede manipular con herramientas, especialmente unas pinzas, o incluso manualmente, conservando una buena resistencia mecánica. La estabilidad mecánica también transmite al material la propiedad de poderse conservar varios meses, incluso arios años, a temperatura ambiente, sin que su integridad se vea alterada.

55 En el marco de la invención, por "hemostático" se entiende que el material pueda detener la hemorragia cuando se aplica de forma local.

En el marco de la invención, por "carácter resorbible" se entiende que el material se pueda degradar completa o mayoritariamente *in vivo* 2 semanas después de su implante, ventajosamente después de 1 semana. La resorción se puede cuantificar visualmente, observando el grado de degradación del material, o mediante cualquier otro método adaptado como, por ejemplo, la histología.

5 Dependiendo de su estructura, el material de acuerdo con la invención tiene un carácter resorbible modulable. Así, de acuerdo con las aplicaciones previstas, se puede implantar en diferentes plazos: un implante a corto plazo, que se traduce por una resorción total del material al cabo de una duración máxima de 30 días o un implante a largo plazo que se traduce por una resorción completa del material al cabo de un plazo superior a 30 días.

10 De manera general, la presente invención es de interés en el campo médico, ya que dicho material se puede utilizar como gasa, apósito implantable, prótesis, endoprótesis vascular o matriz de recelularización, para un implante o una regeneración de órganos.

15 Ventajosamente, se trata de una gasa. De manera clásica, una gasa puede presentarse en forma de una esponja o de una tela. En el marco de la invención, una gasa comprende preferentemente a una tela obtenida mediante el procedimiento reivindicado.

20 Más generalmente, la utilización principal del material sólido de acuerdo con la invención depende del tipo de material en presencia de:

- las fibras o microfibrillas pueden estar asociadas en un to tejido o una espuma, de ahí el motivo de usar el material de acuerdo con la invención en un no tejido o una espuma;
- las fibras o microfibrillas pueden estar asociadas en hilo, de ahí el motivo de usar el material de acuerdo con la invención en la elaboración de un hilo;
- un hilo puede estar tejido o tricotado para formar una tela, de ahí el motivo de usar el material de acuerdo con la invención en la elaboración de una tela;
- una tela se puede utilizar como gasa, de ahí el motivo de usar el material de acuerdo como gasa;
- las fibras o microfibrillas pueden dividirse para obtener un polvo;

30 En el marco de la invención, se ha demostrado un procedimiento de obtención de un material que tiene el conjunto de características anteriormente mencionadas. Más concretamente, la invención está destinada a un procedimiento que permite obtener un material sólido a base de un polímero cuyas unidades celobiosa tienen las siguientes características:

- ♦ al menos una parte de las unidades de celobiosa tiene al menos una función ácido carboxílico en el carbono C₆, teniendo el resto de carbonos C₆ una función alcohol primario; y
- ♦ al menos una parte de las unidades de celobiosa tiene al menos uno de los dos ciclos abiertos entre los carbonos C₂ y C₃, formando el resto de los carbonos C₂ y C₃ un ciclo y que incluye una función alcohol.

40 De acuerdo con la invención, este procedimiento incluye las siguientes etapas:

- una primera etapa de puesta en contacto de un material sólido de base polimérica que contiene las unidades de celobiosa y una mezcla oxidante que comprende un hipohalito, un halito y una sal de oxoamonio o un precursor de dicha sal; después
- una segunda etapa de puesta en contacto del material así tratado con una solución de ácido peryódico o de una de sus sales.

50 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención está destinada a un procedimiento de tratamiento de un material sólido basado en un polímero que contiene unidades de celobiosa que incluyen las siguientes etapas:

- una primera etapa de puesta en contacto del material sólido y una mezcla oxidante que comprende un hipohalito, un halito y una sal de oxoamonio o un precursor de dicha sal; después
- una segunda etapa de puesta en contacto del material así tratado con una solución de ácido peryódico o de una de sus sales.

De acuerdo con una realización particular y en una tercera etapa, el material así tratado se pone en contacto con una solución de halito.

60 Este procedimiento puede aplicarse tanto directamente sobre el material ya conformado, es decir una tela, bien en hilos que posteriormente se tejen o se tricotan, especialmente en fibras que posteriormente se asocian por electrobobinado o cardado/punzonado en forma de materia no tejido, orientado o no, o de hilos. De manera ventajosa, el procedimiento de acuerdo con la invención se aplica a un material sólido que tiene su forma final, ventajosamente como una tela.

65

De cualquier forma, es planteable cambiar la forma del material entre las etapas. Así, y a modo de ejemplo, la primera etapa se puede aplicar sobre fibras que, entre las 2 etapas, se pueden montar en la forma de un no tejido o un hilo. Análogamente, la primera etapa se puede realizar sobre hilos que posteriormente se tricotan o tejen, realizándose la segunda etapa sobre el tricotado o el tejido.

5 Ventajosamente, antes del procedimiento de acuerdo con la invención, el material se puede someter a una etapa de desengrasado que permite eliminar los cuerpos grasos utilizados en la hilatura. Estos cuerpos grasos están básicamente constituidos por aceites de desengrasado de acrilato de cola que revisten los filamentos. De la técnica anterior se conocen diferentes protocolos de desengrasado que se pueden aplicar.

10 De acuerdo con una realización particular, el material sólido de base polimérica que contiene las unidades de celobiosa, sometido al procedimiento de acuerdo con la invención, está desprovisto de celulosa oxidada.

15 Por "desprovisto de celulosa oxidada", se entiende, en el sentido de la presente invención, que tiene un grado de oxidación inferior al 1 %. Se trata preferentemente de fibras de celulosa natural o sintética, o bien de fibras sintéticas o bien de fibras naturales que contienen opcionalmente celulosa, pero que están desprovistas de celulosa oxidada, es decir, que no se han sometido a un tratamiento químico oxidante concreto.

20 Por fibras sintéticas, se entienden fibras que no tienen ningún polímero precursor natural, tales como las fibras obtenidas mediante polimerización de un monómero sintético, por ejemplo derivado del petróleo.

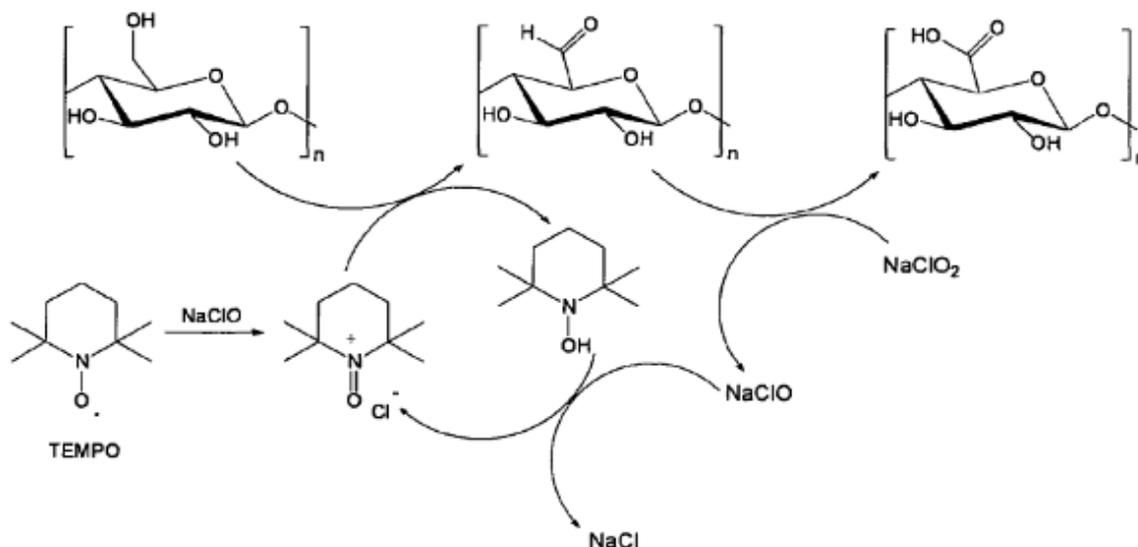
25 Las fibras sintéticas, resorbibles o no, comprenden especialmente poliamidas tales como náilon, poliésteres, poliacrilatos, poliuretanos, ácidos polilácticos y poliglicólicos, polietilenglicoles, poli- α -olefinas y polímeros halogenados, sus copolímeros o su combinación.

La primera fase del procedimiento de acuerdo con la invención es la que permite la oxidación selectiva de al menos un grupo alcohol primario situado en posición 6 de las unidades de celobiosa presentes en el material sólido.

30 Esta primera etapa se realiza en presencia de un hipohalito, de un halito y de una sal de oxoammonio o un precursor de dicha sal, ventajosamente en solución acuosa. En el marco de la presente invención, "precursor de sal de oxoammonio" se entiende una especie química adecuada para generar una sal de oxoammonio por reacción con uno de los componentes de la mezcla oxidante, en particular por oxidación con uno de los componentes de la mezcla.

35 Las sales de oxoammonio son oxidantes hidrosolubles capaces de oxidar selectivamente los alcoholes primarios cuando la reacción se desarrolla en condiciones adecuadas de pH y temperatura. Las sales de oxoammonio preferidas de acuerdo con la invención son las sales di-*terc*-alquiladas, en particular las sales de 1-oxo-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-óxido, denominados normalmente TEMPO, y sus derivados.

40 Las sales de oxoammonio, catalizadores de esta primera etapa de oxidación parcial, se regeneran *in situ* por un sistema de oxidación secundaria o auxiliar, en este caso en la presencia de un hipoclorito, preferentemente el hipoclorito de sodio (NaClO). Este último a su vez se regenera *in situ* por reacción de un halito, preferentemente el clorito de sodio NaClO₂ después de haber reaccionado con aldehídos recién formados por oxidación del alcohol primario en posición 6.



- 5 De acuerdo con una realización preferida de la invención, la primera etapa de oxidación se realiza en presencia de una cantidad subestequiométrica de sal de oxoamonio o de uno de sus precursores con respecto a la cantidad de unidades anhidroglucosa presentes en el material tratado. En la práctica y de manera adecuada, la sal de oxoamonio o uno de sus precursores representa de 0,0003 a 0,0006 mol por gramo de polímero que contiene unidades de celobiosa (celulosa).
- 10 Cabe señalar que, en lo que respecta a las cantidades de reactivos mencionados en la descripción, estas corresponden al caso particular en que el polímero que contiene unidades de celobiosa es celulosa. Así, en el caso de una mezcla de polímeros o polímeros que no tienen solamente unidades de celobiosa, estas cantidades se calculan en función del número de unidades de celobiosa presentes.
- 15 De acuerdo con otra realización particular de la invención, la primera etapa de oxidación se realiza en presencia de una cantidad de hipohalito subestequiométrica en comparación con la cantidad de unidades de anhidroglucosa presentes en el material tratado, ventajosamente de 0,0006 a 0,0049 mol de hipohalito por gramo de polímero que contiene unidades de celobiosa (celulosa). De forma típica, se utiliza una cantidad de 0,0012 mol de hipohalito por gramo de polímero que contiene unidades de celobiosa (celulosa).
- 20 De acuerdo con otra realización particular de la invención, la primera etapa de oxidación se realiza en presencia de un exceso estequiométrica de halito en comparación con la cantidad de unidades de anhidroglucosa presentes en el material tratado, ventajosamente de 0,006 a 0,025 mol de hipohalito por gramo de polímero que contiene unidades de celobiosa (celulosa). De forma típica, se utiliza una cantidad de 0,012 mol de halito por gramo de polímero que contiene unidades de celobiosa (celulosa). De acuerdo con una realización particular, estos 3 componentes están presentes en la mezcla oxidante desde el comienzo de la reacción.
- 25 De manera ventajosa, la mezcla oxidante se formula en agua desmineralizada, de manera que no se altere la fuerza iónica y el pH.
- 30 De acuerdo con otro aspecto de la invención, la primera etapa de oxidación se lleva a cabo ventajosamente en un entorno reactivo cuyo pH es neutro, incluso ligeramente ácido, ventajosamente entre 5 y 7. En otras palabras, esta primera reacción se realiza a un pH entre 5 y 7.
- 35 De acuerdo con otro aspecto de la invención, esta etapa de oxidación se lleva a cabo preferentemente a una temperatura superior a 40 °C, ventajosamente de aproximadamente 60 °C.
- 40 De forma típica, esta reacción de oxidación se desarrolla durante un período comprendido entre 1 y 6 horas, ventajosamente de 4 a 5 horas.
- 45 De acuerdo con una realización particular, el material obtenido como resultado de esta primera etapa tiene una tasa de oxidación de entre 10 y 16 %, ventajosamente comprendida entre 12 y 15 %.
- 50 Un medio radical para detener la reacción de oxidación es añadir al medio de reacción un alcohol primario, tal como el etanol, en exceso que va a reaccionar con la sal de oxoamonio y diluir considerablemente por efecto de masa la reacción con la celulosa.
- 55 Al finalizar esta primera etapa, puede ser útil protonar las funciones ácido carboxílico presentes en el material tratado de esta forma.
- 60 De manera clásica, esta etapa se realiza mediante incubación del material en un entorno de protonación. Esto se realiza provechosamente por incubación en ácido clorhídrico (HCl), ventajosamente en uno o varios baños de HCl 0,1 y 1 mol/l (N), durante varias horas.
- 65 En la práctica y para evitar la manipulación del material tratado, el medio de oxidación puede eliminarse mediante vaciado y sustituirse por el medio de protonación.
- Al finalizar esta primera etapa de oxidación, y opcionalmente la protonación, el material ventajosamente se lava y se seca.
- El lavado de la gasa se realiza de manera ventajosa en un medio que contenga un disolvente y/o agua. Un alcohol y/o agua desmineralizada y/o acetona constituyen un medio preferido de lavado, por ejemplo, etanol al 50 % y después etanol al 95 %.
- Estos lavados se pueden repetir, y suelen durar pocas horas, ventajosamente de 1 a 10 horas.
- De manera adecuada, el material así tratado se seca por cualquier medio adecuado, en particular en el aire estático o dinámico o al vacío, y esto ventajosamente durante varias horas.

La segunda etapa de oxidación se realiza en presencia de ácido peryódico, o de una de sus sales, en el medio de reacción. En otras palabras, se trata de incubar el material en una solución de ácido peryódico, o de una de sus sales. Se trata ventajosamente de una solución acuosa.

5 El ion peryodato es conocido por cortar los glicoles y transformarlos en dialdehídos. De esta manera, no hay corte de la cadena polimérica, sino en su lugar la adquisición de una mayor flexibilidad por apertura de los ciclos. En el marco de la invención, se demostró que era posible modular las propiedades de resorción del material tratado variando la intensidad (tiempo, temperatura, concentración de reactivos, ...) de esta etapa: cuanto más se "empuja" la reacción, más rápidamente se resorbe el material obtenido.

10 De manera ventajosa, el ácido peryódico o una de sus sales se presente de 0,003 a 0,012 mol por gramo de polímero que contiene unidades de celobiosa (celulosa), ventajosamente 0,006 mol por gramo de polímero que contiene unidades de celobiosa (celulosa).

15 Ventajosamente, la sal de ácido peryódico es peryodato de sodio.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, la segunda etapa de oxidación se realiza a un pH entre 2 y 5, ventajosamente igual a 3.

20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, esta segunda etapa se realiza a una temperatura comprendida entre 5 y 60 °C, ventajosamente igual a 35 °C.

Además, la duración clásica de esta etapa está ventajosamente comprendida entre 1 y 6 horas, ventajosamente igual a 3 h.

25 De manera ventajosa, esta reacción se desarrolla protegida de la luz.

Como ya se dijo, se puede aplicar una tercera etapa de oxidación del material sólido celulósico que se ha sometido a las dos primeras etapas de oxidación.

30 Esta tercera etapa se realiza en presencia de un halito, ventajosamente en presencia de una solución acuosa de halito. Esta etapa permite la oxidación selectiva de las funciones aldehído obtenidas tras la reacción al peryodato en funciones ácido carboxílico. Preferentemente, el halito es un clorito, y aún más preferentemente el clorito de sodio.

35 De manera ventajosa, la solución incluye de 0,0025 a 0,012 mol de halito por gramo de polímero que contiene unidades de celobiosa (celulosa), ventajosamente 0,006 mol por gramo de polímero que contiene unidades de celobiosa (celulosa).

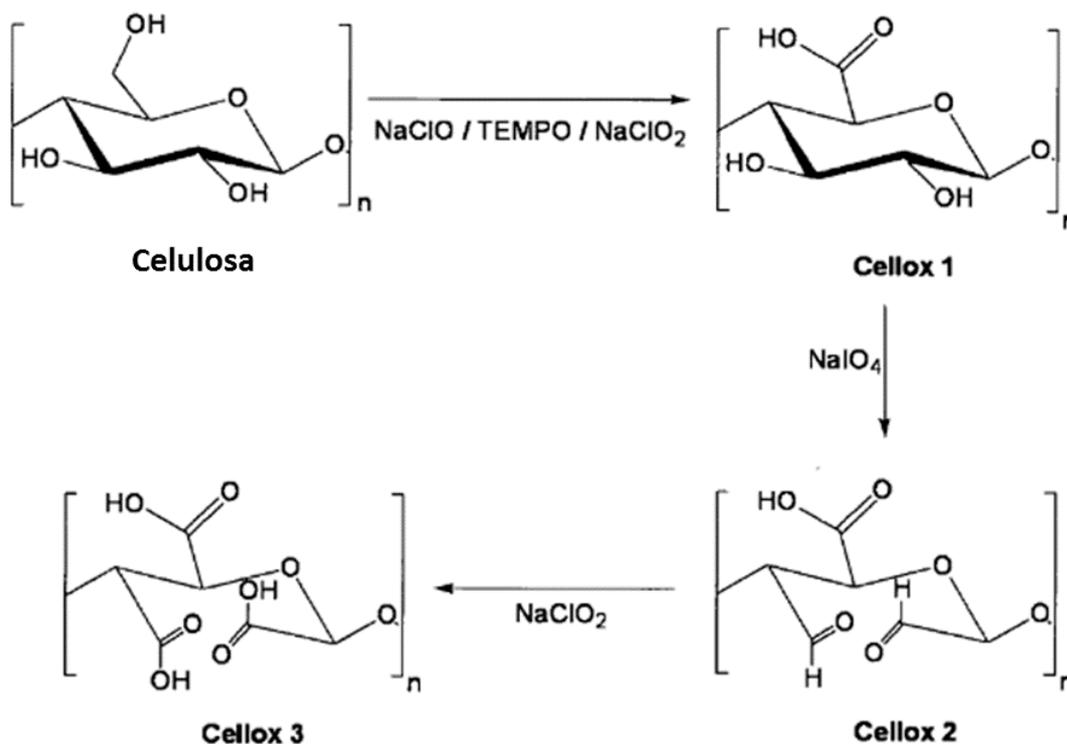
De acuerdo con una realización preferida, la tercera etapa se realiza a un pH entre 5 y 7, ventajosamente a 5,8.

40 La temperatura a la cual se desarrolla esta reacción es ventajosamente superior a 15 °C, aún más ventajosamente igual a 35 °C. Alternativamente, se puede realizar a temperatura ambiente.

45 De forma típica, la tercera reacción de oxidación del material celulósico se realiza durante un período comprendido entre 0,25 y 2 horas, ventajosamente de 0,5 a 1 hora.

50 La conversión de las funciones aldehído en funciones ácido carboxílico permite, mediante la medición de la tasa de oxidación, cuantificar la reacción que se produce en la segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención. Así, y de acuerdo con una realización preferida, la combinación de las etapas 2 y 3 permite un aumento de la tasa de oxidación de entre 1 y 7 %, ventajosamente entre 2 y 4 %.

Así, y de acuerdo con la presente invención, la oxidación de las unidades de celobiosa tiene lugar de acuerdo con el esquema siguiente:



De manera ventajosa, al término de cada una de las etapas del procedimiento de acuerdo con la invención, el material se lava en un baño de agua destilada y/o de etanol y/o de acetona, opcionalmente de manera repetida. A continuación, se seca ventajosamente como se describe anteriormente.

A continuación, se puede aplicar una etapa opcional de acidificación o protonación, como se ha descrito anteriormente.

Por otra parte y de forma conocida, un material a base de celulosa oxidada debe tener bien funciones ácido carboxílico protonadas, es decir complejadas con iones calcio (Ca^{2+}), para desarrollar las propiedades hemostáticas buscadas.

En el caso donde se desee un material oxidado con funciones ácido carboxílico complejadas con iones calcio (Ca^{2+}), existen varias posibilidades:

- es decir, la oxidación se aplica mediante reactivos que se encuentran en forma de sales de calcio. En este caso, al finalizar la reacción, las funciones ácido carboxílico se presentan en forma de $(\text{COO})_2\text{Ca}$.
- alternativamente, se puede considerarse la posibilidad de realizar la incubación en presencia de la fuente de calcio (en particular, acetato de calcio o CaCl_2), después de la oxidación;
- una tercera posibilidad consiste en incubar el comprimido en un medio que contiene una fuente de calcio, después de la etapa de protonación. Adicionalmente, las fuentes de calcio especialmente adaptadas son acetato de calcio o CaCl_2 . En esta nueva etapa, los iones Ca^{2+} van a sustituir los protones de las funciones carboxilato.

Al término el procedimiento de acuerdo con la invención, el material tratado se somete a uno o varios lavados, ventajosamente con etanol, y un secado, realizados en las condiciones descritas anteriormente.

También puede someterse a tratamientos relacionados con la aplicación prevista: envasado en envases individuales, esterilización, etc.

Cabe señalar que, como se demuestra en el marco de la presente invención, el orden de las dos primeras etapas del procedimiento es fundamental, especialmente cuando se realiza en una tela. Efectivamente, la inversión de las dos etapas supone una degradación de la tela.

El procedimiento de acuerdo con la invención que se puede aplicar a cualquier material sólido, y sobre todo a una tela, tiene muchas ventajas, entre ellas:

- aplicar reactivos baratos, fácilmente manipulables y no perjudiciales para el medio ambiente, a diferencia del NO_2 .
- Cuando se realiza en una tela, permite obtener un producto con características de resistencia mecánica,

hemostasia y resorción compatibles con una utilización como gasa.

- Permite controlar el grado y la regioselectividad de las reacciones de oxidación de manera precisa. Así, la primera etapa de oxidación permite obtener un grado de oxidación igual o superior al 10 % o superior o igual a 12 %; la segunda etapa, cuando va seguida por una conversión de las funciones aldehído en ácido carboxílico, permite aumentar el nivel de oxidación a menos del 1 %, e incluso del 7 %.
- Permite controlar las modificaciones oxidativas, mientras que otras técnicas como el NO₂ no son selectivas: tanto la función alcohol diana como los grupos formados no se controlan. A modo de ejemplo, el NO₂ ataca el C₆, pero también los C₂ y C₃, en los que ocasiona la formación tanto de aldehído, de ácido carboxílico o de cetona (sin interrupción del ciclo en este último caso), dejando sin embargo trazas de nitrógeno en el producto final.

Ejemplos de realización

La invención y las ventajas que surgen de la misma serán más evidentes a partir de los ejemplos de realización presentados a continuación que, sin embargo, no tienen ningún alcance limitativo.

Estos ejemplos están basados en tejidos fabricados a partir de hilos de celulosa regenerada (o viscosa) tricotados, con ganchillo o jersey.

I/ Procedimiento de obtención del material sólido celulósico:

1) Primera etapa:

Esta etapa permite la oxidación parcial de la celulosa mediante la conversión de la función alcohol primario del carbono C₆ de las unidades de celobiosa en una función ácido carboxílico.

Las condiciones generales de esta etapa se describen en la Tabla 1 siguiente:

TEMPO (mol por gramo de celulosa)	0,0003 a 0,0006, por ejemplo 0,0006
NaClO (mol por gramo de celulosa)	0,0006 a 0,0049, por ejemplo 0,0012
NaClO ₂ (mol por gramo de celulosa)	0,006 a 0,025, por ejemplo 0,012
pH del medio de reacción	5 a 7, por ejemplo 5,8
Temperatura (°C)	60
Duración de la reacción (h)	1 a 6, típicamente de 4 a 5

Bajo una campana extractora, 200 ml de tampón acetato de sodio (0,5 M, pH = 5,8) se introducen en un Erlenmeyer de 1 l, a continuación se añaden 0,12 mol de NaClO₂. 10 g de celulosa regenerada tricotada se introducen a continuación en la solución de NaClO₂. Se añaden a continuación a la mezcla de reacción 0,006 mol de TEMPO y una solución acuosa de NaClO con un 2 % de cloro activo (0,012 mol). El volumen total de la mezcla de reacción es de 500 ml. El Erlenmeyer se cierra y se introduce en un baño maría termostático mantenido a una temperatura de 60 °C durante un período de 1 a 6 h, y típicamente de 4 a 5 h. La oxidación se detiene por adición de un exceso de etanol.

El tejido de celulosa parcialmente oxidado se escurre y luego se incuba durante 12 horas en una solución acuosa de HCl 1 N en un agitador orbital. La solución acuosa de HCl 1 N se renueva y la incubación se mantiene durante 2 horas.

El tejido de celulosa parcialmente oxidada es escurre, a continuación se lava con etanol al 50 % durante 1 hora en un agitador orbital. Esta operación se repite dos veces. El tejido se escurre en ese momento, a continuación se lava con etanol al 95 % durante 1 hora en un agitador orbital, finalmente se escurre y se deja secar al aire en una campana extractora durante al menos 12 horas.

2) Segunda etapa:

Esta etapa permite la apertura del ciclo entre los carbonos C₂ y C₃ de las unidades de celobiosa. Simultáneamente, las funciones alcohol de los carbonos se oxidan a funciones aldehído.

Las condiciones generales de esta etapa se presentan en la Tabla 2 siguiente:

NaClO ₄ (mol por gramo de celulosa)	0,003 a 0,012, por ejemplo 0,006
pH del medio de reacción	2 a 5. por ejemplo 3

Temperatura (°C)	5 a 60, por ejemplo 35
Duración de la reacción (h)	1 a 6, por ejemplo 3

10 g del material obtenido como resultado de la primera etapa de oxidación parcial se mezclan con 0,06 mol de ion peryodato en un Erlenmeyer de 1 l. El volumen total de la mezcla de reacción es de 500 ml. El pH se ajusta a 3 y la reacción se realiza bajo agitación durante 3 horas, a una temperatura de 35 °C y protegida de la luz. El material celulósico se enjuaga a continuación dos veces con agua destilada antes de someterse a una acidificación y un lavado con etanol, como se ha descrito anteriormente.

3) Tercera etapa (opcional):

Esta etapa permite la oxidación de las funciones aldehído incluidas en los carbonos C₂ y C₃ de las unidades de celobiosa a funciones ácido carboxílico.

Las condiciones generales de esta etapa se presentan en la Tabla 3 siguiente:

NaClO ₂ (mol por gramo de celulosa)	0,0025 a 0,012, por ejemplo 0,006
pH del medio de reacción	5 a 7, por ejemplo 5,8
Temperatura (°C)	Superior a 15 °C, Por ejemplo 35 °C
Duración de la reacción (h)	0,25 a 2, por ejemplo 1

10 g del material obtenido al finalizar las dos primeras etapas se mezclan con 0,06 mol de clorito de sodio preparado en un tampón acético a pH 5,8. La reacción se realiza durante 30 minutos, a temperatura ambiente. El volumen total de la mezcla de reacción es de aproximadamente 150 ml. El material celulósico se enjuaga a continuación dos veces con agua destilada antes de someterse a una acidificación y un lavado con etanol, como se ha descrito anteriormente. El material posteriormente se seca.

4) Seguimiento de la formación de las funciones aldehído.

La presencia de funciones aldehído se siguió con el reactivo Purpald® que revela su presencia mediante la aparición de una coloración púrpura intensa.

La intensidad de este color se puntuó para distintos productos: de 0 para una solución que no presenta coloración púrpura de +++ para una solución púrpura muy intenso.

Los resultados se presentan en la tabla 4 siguiente:

Producto a ensayar	Tela de celulosa no tratada	Tela de celulosa tras la primera etapa	Tela de celulosa tras la segunda etapa	Surgicel®
Intensidad de la coloración púrpura	0	0	+++	++

Estos experimentos muestran que la primera etapa no genera funciones aldehído en el C₆, mientras que la segunda etapa implica simultáneamente el corte del ciclo entre los carbonos C₂ y C₃ y la generación de funciones aldehído en estos carbonos. Esta prueba es también positiva para una gasa Surgicel® obtenida mediante un tratamiento con NO₂.

II/ Evaluación de las propiedades físicas del material

1) Grado de oxidación del tejido obtenido:

El grado de oxidación del tejido de celulosa parcialmente oxidada representa el peso de los grupos ácido carboxílico contenidos en 100 g de dicho tejido. Este valor se mide por valoración volumétrica, según el método de intercambio de calcio descrito por Sobue y Okubo, y recomendado por la United States Pharmacopeia (USP, 1990).

Se midió el grado de oxidación de diferentes tejidos (ensayo 1: ganchillo; ensayo 2: jersey), obtenido mediante el procedimiento en dos etapas (TEMPO/NaClO/NaClO₂, luego NaIO₄). Se ha medido.

Las condiciones experimentales y los grados de oxidación medidos se presentan en la Tabla 5 siguiente:

		Ensayo 1	Ensayo 2
Etapa	Naturaleza del tejido de celulosa	Ganchillo	Jersey
1	TEMPO (mol/g de celulosa)	0,0006	0,0006
	NaClO (mol/g de celulosa)	0,0012	0,0012
	NaClO ₂ (mol/g de celulosa)	0,012	0,012
	Temperatura (°C)	60	60
	Duración de la reacción (h)	6	6
2	NaIO ₄ (mol/g de celulosa)	0,006	0,006
	Temperatura (°C)	35	35
	Duración de la reacción (h)	3	3
Grado de oxidación del producto (%)		13,44	13,55

5 En conclusión, La tasa de oxidación es suficiente para que el material obtenido a través del procedimiento de acuerdo con la invención tenga buenas propiedades hemostáticas.

2) Estabilidad del tejido obtenido:

10 El tejido de celulosa parcialmente oxidada obtenido conserva una excelente resistencia mecánica después de 1 mes, en una estufa a 60 °C.

15 Esta muestra conserva un buen aspecto, sin degradación. Esta misma muestra se esterilizó por irradiación con rayos β, y a continuación se sometió a un procedimiento de envejecimiento que no ocasiona la degradación del tejido.

Después de 3 meses a 25 °C y humedad controlada también se observó una estabilidad similar a la del producto Surgicel®, o después de un estrés térmico a 60 °C.

20 3) Grado de polimerización aparente del tejido obtenido:

La medida del grado de polimerización aparente se realizó por medida de la viscosidad según la norma NF G06-037 (diciembre de 1981).

25 Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 6 siguiente:

Producto	Grado de polimerización
Celulosa no tratada	270
Surgicel® (producto de referencia)	20
Ganchillo (Ensayo 1)	20
Jersey (Ensayo 2)	20

En conclusión, el procedimiento de la presente invención se traduce en un material (ensayos 1 y 2) con un grado de polimerización aparente, medido por la viscosidad, del mismo orden que el producto de referencia (Surgicel®).

30 III/ Evaluación de las propiedades preclínicas del material

1) Resorción:

35 Los estudios preclínicos se realizaron con 3 tipos de implantes según la norma ISO 10993-6 (2007):

- El Surgicel®, tomado como referencia;
- el implante Test1 correspondiente, en lo que respecta, a un material de tipo jersey, tratado de acuerdo con la primera reacción de oxidación (NaClO, TEMPO y NaClO₂) durante un período de 6 horas, después, con la segunda reacción de oxidación usando peryodato durante un período de 6 horas.

- El implante Test2 recibió un trato similar al del Test1 salvo la duración de la segunda reacción de oxidación con peryodato, con una duración de 3 horas solamente.

5 Estos estudios se realizaron en 6 ratas hembras de raza Sprague-Dawley. Las zonas de incisión se depilaron, las ratas de anestesiaron. Se practicaron dos incisiones a cada lado de la columna vertebral (una incisión denominada craneal y una incisión denominada caudal). Se aplicaron 4 implantes de 1 x 1 cm por animal. Las incisiones del plano cutáneo se cerraron con grapas.

10 Después de 14 días, las ratas fueron sacrificadas por inhalación de CO₂. Los productos se retiraron, y los sitios de implante se recogieron y se analizaron macroscópicamente.

15 En el sitio de implantación se evaluó la presencia de necrosis, exudado, neovascularización y encapsulación, mediante una escala de puntuaciones. La escala de nota es la siguiente: ausente (0); reacción leve (1); reacción moderada (2); reacción marcada (3); reacción severa (4).

Para la resorción, se evaluó la persistencia residual del producto. La escala es la siguiente:

- la nota (0) se adjudica en caso de deterioro total;
- la nota (1) se adjudica si quedan pequeños fragmentos del producto;
- la nota (2) se adjudica en caso de persistencia moderada;
- la nota (3) Se adjudica cuando el producto está intacto.

Los resultados se presentan en la tabla 7 siguiente:

Condición	Media de las puntuaciones (n= 3 ratas, 4 sitios de implante para cada producto*)		
	Test1 (periyodato = 6 h)	Test2 (periyodato = 3 h)	Referencia (Surgicel®)
Necrosis	0	0	0
Exudado	0	0	0,25
Neovascularización	0,5	0,5	0,5
Encapsulación	0	0	0
Resorción	0,25	1	0,67
(*) Solamente se evaluaros tres sitios de implante para el producto de referencia (Surgicel®).			

25 A D14, se observa una reacción leve a moderada de productos de ensayo y de la gasa control (exudado y neovascularización). Los productos de ensayo mayoritariamente quedan resorbidos; para el producto Test1, 3 sitios quedaron completamente resorbidos de 4 y 1 sitio muestra pequeños fragmentos; para el producto Test2, 3 sitios no quedaron resorbidos. Finalmente, para el producto control, 2 sitios de tres se resorbieron y 1 sitio muestra una persistencia moderada. Así, el material obtenido por el procedimiento, objeto de la invención, tiene una velocidad de resorción comparable al producto comercial referencia Surgicel®, e incluso mejor, si se considera que el tejido utilizado en este estudio tiene un gramaje superior al del Surgicel®.

30 Por otra parte, estos estudios ponen de manifiesto que cuanto mayor es la duración de la reacción de oxidación con peryodato, más rápida es la absorción. Así, el control de la duración de la segunda etapa del procedimiento de acuerdo con la invención permite modular la velocidad de resorción del material celulósico, en función de la aplicación prevista.

40 2) Hemostasia:

El comportamiento hemostático se ensayó en la tela celulósica tratada en animales para un modelo de hemorragia quirúrgica versus el producto de referencia Surgicel®. La metodología consiste en crear en cerdos lesiones de forma cuadrada y con una superficie predeterminada sobre los órganos (bazo e hígado) y luego cubrir las heridas creadas con las gasas de ensayo.

45 Las observaciones se refieren al comportamiento frente al contacto de la sangre y el tiempo necesario para preparar la hemostasia (ver Tabla 8 más adelante). Se seleccionaron el hígado y bazo como órganos de ensayo porque tanto su naturaleza tisular como la intensidad del sangrado que generan son diferentes.

Órgano	Tiempo de la hemostasia	
	Tela celulósica tratada	Surgicel®
velocidad	9 minutos	10 minutos

Órgano	Tiempo de la hemostasia	
	Tela celulósica tratada	Surgicel®
hígado	2 min 45'	3 min

Se observa un comportamiento hemostático de la tela celulósica comparable a la del producto de referencia, independientemente del órgano estudiado: el comportamiento frente al contacto de la sangre es idéntico al de la referencia y el tiempo necesario para obtener la detención de la hemorragia es equivalente para todos los órganos en consideración.

Este estudio permite poner de manifiesto el poder hemostático del material.

IV/ Características del producto obtenido por inversión de las etapas 1 y 2:

Las condiciones generales se recopilan en la Tabla 9 siguiente:

NaIO ₄ (mol por gramo de celulosa)	0,006
pH del medio de reacción	3,0
Temperatura (°C)	35 °C
Duración de la respuesta	3 h

Etapas 1:

10 de celulosa se mezclan con 0,06 mol de ion peryodato en un Erlenmeyer de 1 l. El volumen total de la mezcla de reacción es de 500 ml. El pH se ajusta a 3,0 y la reacción se realiza en un baño María con agitación discontinua durante 3 h a una temperatura de 35 °C y protegida de la luz. El material celulósico obtenido se enjuaga a continuación dos veces con agua purificada antes de someterse a una acidificación y posteriormente se lava varias veces con etanol. Después de centrifugar, el material se seca durante 16 h bajo flujo de aire.

Etapas 2:

El material anterior, obtenido en estado seco, se somete a la reacción TEMPO/NaClO/NaClO₂. Las condiciones generales se recopilan en la Tabla 10 siguiente:

TEMPO (mol por gramo de celulosa)	0,0006
NaClO (mol por gramo de celulosa)	0,0012
NaClO ₂ (mol por gramo de celulosa)	0,012
pH del medio de reacción	5,8
Temperatura (°C)	60
Duración de la respuesta	5 h

Bajo campana extractora, 200 ml de tampón acetato de sodio (0,5 M, pH 5,8) se introdujeron en un Erlenmeyer de 1 l y a continuación se añadieron 0,12 mol de NaClO₂. 10,1 g del material obtenido anteriormente se introdujeron a continuación en la solución de NaClO₂. Se añadieron a continuación a la mezcla de reacción 0,006 mol de TEMPO y una solución acuosa de NaClO con un 2 % de cloro activo (0,012 mol). El volumen de reacción se ajustó a 500 ml con la solución tampón acetato de sodio. El Erlenmeyer se cerró y se introdujo en un baño maría termostatzado mantenido a la temperatura de 60 °C durante un periodo de 1 a 6 h,

Al finalizar la reacción, la tela había desaparecido del medio de reacción. El medio de reacción se precipita a continuación en presencia de etanol, pero el precipitado obtenido no se puede aprovechar.

Referencias

Fujisawa S Okita y, Fukuzumi H, Saito T, Isogai A. 2011. Preparation and characterization of TEMPO-oxidized celulosa nanofibril películas with free carboxyl groups. Carbohydrate Polymers 84(1):579-583.

Kumar v Yang T. 1999. Analysis of carboxyl content in oxidized celluloses by solid-state ¹³C CP/MAS NMR spectroscopy. Int J Pharm. Jul 20;184(2):219-26.

Singh M Ray AR, Vasudevan P Verma K, Guha SK. 1979. Potential biosoluble carriers: biocompatibility and

biodegradability of oxidized celulosa. *Biomater Med Devices Artif Organs*, 7(4):495-512.

Sobue H, Okubo M. 1956. Determination of carboxyl group in cellulosic materials with the dynamic ion exchange method". *Tappi*, 39(6):415.

5

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de un material sólido de base polimérica cuyas unidades celobiosa tienen las siguientes características:
- ♦ al menos una parte de las unidades de celobiosa tiene al menos una función ácido carboxílico en el carbono C₆, teniendo el resto de carbonos C₆ una función alcohol primario; y
 - al menos una parte de las unidades de celobiosa tiene al menos uno de los dos ciclos abierto entre los carbonos C₂ y C₃, formando el resto de los carbonos C₂ y C₃ un ciclo y que incluye una función alcohol
- que comprende las siguientes etapas:
- una primera etapa de puesta en contacto de un material sólido de base polimérica que contiene unas unidades de celobiosa y una mezcla oxidante que comprende un hipohalito, un halito y una sal de oxoamonio o un precursor de dicha sal; después
 - una segunda etapa de puesta en contacto del material así tratado y una solución de ácido peryódico o de una de sus sales.
2. Procedimiento de obtención de un material de acuerdo con la reivindicación 1, *caracterizado* por que comprende una tercera etapa de puesta en contacto del material que se ha sometido a las dos primeras etapas y una solución de halito.
3. Procedimiento de obtención de un material de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, *caracterizado* por que la mezcla oxidante comprende de 0,0003 a 0,0006 mol por gramo de polímero de sal de oxoamonio o de un precursor de dicha sal, ventajosamente TEMPO.
4. Procedimiento de obtención de un material de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, *caracterizado* por que la mezcla oxidante comprende de 0,0006 a 0,0049 mol por gramo de polímero de hipohalito, ventajosamente de hipoclorito de sodio.
5. Procedimiento de obtención de un material de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, *caracterizado* por que la mezcla oxidante comprende de 0,006 a 0,025 mol por gramo de polímero de halito, ventajosamente de clorito de sodio.
6. Procedimiento de obtención de un material de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, *caracterizado* por que la solución de ácido peryódico o de una de sus sales comprende de 0,003 a 0,012 mol por gramo de polímero, ventajosamente 0,006 mol por gramo de polímero, ácido peryódico o de una de sus sales, preferentemente de peryodato de sodio.
7. Procedimiento de obtención de un material de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 6, *caracterizado* por que la solución de halito comprende de 0,0025 a 0,012 mol por gramo de polímero, ventajosamente 0,006 mol por gramo de polímero, de halito, preferentemente de clorito de sodio.
8. Procedimiento de obtención de un material de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, *caracterizado* por que entre las dos primeras etapas y/o después de la segunda etapa y/o después de la tercera etapa, el material se incuba en un entorno de protonación, ventajosamente en uno o varios baños de ácido clorhídrico (HCl).
9. Procedimiento de obtención de un material de acuerdo con la reivindicación 8, *caracterizado* por que tras la etapa de protonación, el material se somete a una etapa de lavado y opcionalmente de secado.
10. Material sólido que pueda obtenerse mediante el procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 *caracterizado* por que:
- el material es una tela;
 - el material tiene base polimérica cuyas unidades celobiosa tienen las siguientes características:
 - ♦ al menos una parte de las unidades de celobiosa tiene al menos una función ácido carboxílico en el carbono C₆, teniendo el resto de carbonos C₆ una función alcohol primario; y
 - ♦ al menos una parte de las unidades de celobiosa tiene al menos uno de los dos ciclos abierto entre los carbonos C₂ y C₃, formando el resto de los carbonos C₂ y C₃ un ciclo y que incluye una función alcohol.
11. Material sólido de acuerdo con la reivindicación 10, *caracterizado* por que el polímero es celulosa o viscosa.
12. Material sólido de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, *caracterizado* por que los carbonos C₂ y C₃ incluyen una función aldehído, opcionalmente funcionalizada.

13. Material sólido de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 12, *caracterizado* por que los carbonos C₂ y/o C₃ incluyen una función ácido carboxílico, opcionalmente funcionalizada.
14. Material sólido de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 13, *caracterizado* por que tiene una tasa de oxidación global superior al 10 %, ventajosamente superior al 12 %.
15. Material sólido de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 14 para su utilización como gasa.